

DOSSIER THÉMATIQUE : LE CANCER DU CANAL ANAL

Le point de vue du proctologue sur la prise en charge de formes précoces des carcinomes épidermoïdes du canal anal et des lésions de néoplasie intraépithéliales

Diagnosis, treatment and post-therapeutic surveillance of early invasive epidermoid carcinoma of anal canal and of anal intra-epithelial neoplasia: the proctologist's point of view

Anne-Laure Tarrerias

Hôpital Foch, Département d'Endoscopie Digestive, 40, rue Worth, F-92151 Suresnes
al.tarrerias@wanadoo.fr

■ Résumé

Cet article a pour objectif d'exposer le point de vue du proctologue vis-à-vis de la prise en charge (diagnostic, traitement et surveillance post-thérapeutique) des carcinomes épidermoïdes

du canal anal (en particulier des stades précoces) et des lésions dysplasiques également appelées « néoplasies anales intra-épithéliales ».

Mots-clés

Carcinome du canal anal, Néoplasie intraépithéliale, Proctologue

■ Abstract

The aim of this article is to expose the proctologist's point of view regarding the diagnosis, work-up, treatment and post-therapeutic

surveillance of early invasive epidermoid carcinoma of anal canal and of anal intra-epithelial neoplasia.

Keywords

Anal canal carcinoma, Anal intraepithelial neoplasia, Proctologist

■ Introduction

Si le traitement des lésions invasives du canal anal, surtout lorsqu'elles envahissent le sphincter anal, ne pose aucune difficulté quant au recours à la radiothérapie avec, le plus souvent, une chimiothérapie de sensibilisation associée, le traitement des petites lésions devient plus discutable. Les circonstances du diagnostic sont différentes selon que le patient consulte un proctologue pour une lésion indurée du canal anal,

généralement attribuée à une hémorroïde, ou qu'il est adressé au radiothérapeute après que le diagnostic de carcinome épidermoïde ait été établi par l'examen histologique d'une biopsie. Il en découle deux attitudes thérapeutiques différentes : dans le premier cas, la résection de la lésion conduit au diagnostic et il faut discuter, en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP), de la nécessité d'un traitement adjuvant si la résection est jugée non satisfaisante sur le plan carcinologique ; dans l'autre cas, la prise en charge est généralement conventionnelle par

radiothérapie ou radiochimiothérapie concomitante, dont les modalités sont discutées et validées en RCP. Cet article a pour but d'exposer les avantages et inconvénients des 2 options.

■ Épidémiologie

Les cancers du canal anal représentent 1,5 % de l'ensemble des cancers du tube digestif [1]. Ils prédominent chez la femme, et 2/3 des patients ont plus de 65 ans au moment du diagnostic. L'incidence est en augmentation et l'âge au diagnostic diminue sans doute en raison de l'augmentation de l'incidence chez les patients homosexuels masculins, infectés ou non par le VIH, et du dépistage systématique pour ceux qui suivent une trithérapie [2]. Plus de 90 % des patients présentent un stade d'extension locorégionale au moment du diagnostic. L'infection par un des HPV oncogènes (particulièrement HPV-16 et HPV-18) est le principal facteur étiologique du carcinome épidermoïde du canal anal. Il ne sera question dans cet article que de ce type histologique. La prise en charge optimale doit associer la maîtrise du cancer et la préservation de la fonction sphinctérienne.

■ Bilan préthérapeutique et stadification

L'**examen proctologique** initial décrit la dimension en hauteur de la tumeur, son extension éventuelle à la marge anale et/ou au bas-rectum, le pourcentage d'atteinte de la circonférence du canal anal et la mobilité de la lésion par rapport au sphincter. La palpation des aires ganglionnaires, notamment inguinales, est également réalisée. Chez les femmes, on réalise un examen gynécologique avec frottis cervico-vaginal à la recherche d'une dysplasie du col utérin et, chez les hommes, un examen de la verge.

Le bilan paraclinique locorégional est complété par une **échoendoscopie anale** qui précise l'épaisseur maximale de la tumeur et qui recherche un envahissement des sphincters et la présence d'adénopathies périrectales. La classification échoendoscopique des cancers du canal anal est indiquée dans le tableau 1. Il faut

Tableau 1. Classification échoendoscopique des cancers du canal anal

| T – Tumeur primitive | |
|----------------------|---|
| UST1 | Atteinte de la muqueuse ou de la sous-muqueuse sans atteinte du sphincter interne |
| UST2 | Atteinte du sphincter anal interne sans atteinte du anal sphincter externe |
| UST3 | Atteinte du sphincter anal externe |
| UST4 | Atteinte d'un organe pelvien de voisinage |
| N – Ganglion | |
| USN0 | Pas d'adénopathie suspecte |
| USN+ | Adénopathie(s) périrectale(s) de 5 à 10 mm de diamètre ayant les caractères de malignité (rondes, hypoéchogènes et à contours nets) ou mesurant plus de 10 mm de diamètre |

noter que l'évaluation de l'épaisseur de la tumeur peut être gênée par la présence d'un condylome sous-jacent, voire d'une simple marisque hémorroïdaire, ce qui peut conduire à une surévaluation, et qu'il n'est pas possible de faire la distinction entre un carcinome *in situ* au sein d'un condylome et un carcinome invasif « superficiel » de stade T1. Le seul moyen de différencier un T1 d'un Tis reste donc l'histologie. Pour ce qui est des petites tumeurs du canal anal, l'intérêt de l'échoendoscopie réside donc surtout dans la détection d'adénopathies et la recherche d'un envahissement du sphincter. L'**IRM pelvienne** est systématique pour certaines équipes. Elle est surtout intéressante pour les tumeurs plus volumineuses car elle est sans doute plus précise que l'échoendoscopie pour préciser les rapports avec les organes et structures de voisinage et pour rechercher des adénopathies à distance [3].

Le bilan d'extension à distance repose sur le **scanner thoraco-abdomino-pelvien**. Le **PET scanner au FDG** est une option qui recherche des adénopathies non suspectées par l'imagerie classique [4] et qui semble être un élément prédictif de survie dans la réponse à la radiochimiothérapie [5]. Ce dernier examen est devenu un standard dans certaines équipes dès le diagnostic primaire afin de ne pas méconnaître les formes métastatiques d'emblée.

Le dosage du **marqueur tumoral sanguin SCC TA4** est prélevé au diagnostic. Il ne sera utile au suivi qu'en cas de positivité avant le traitement [6].

À l'issue de ce bilan, le stade de la tumeur est déterminé selon la classification TNM clinique de l'UICC 2002 qui est indiquée dans le tableau 2.

Tableau 2. Classification TNM des cancers du canal anal

| T – Tumeur primitive | |
|----------------------|---|
| Tx | Tumeur primitive non évaluable |
| Tis | Tumeur <i>in situ</i> |
| T1 | Tumeur inférieure ou égale à 2 cm dans sa plus grande dimension |
| T2 | Tumeur > 2 cm et ≤ 5 cm dans sa plus grande dimension |
| T3 | Tumeur > 5 cm dans sa plus grande dimension |
| T4 | Tumeur (quelle que soit sa taille) envahissant un ou plusieurs organes de voisinage (vagin, uretère, vessie), à l'exception du rectum, de la peau périnéale, du tissu cellulaire sous-cutané et du sphincter) |
| N – Ganglion | |
| Nx | Envahissement ganglionnaire non évaluable |
| N0 | Pas d'adénopathie régionale métastatique |
| N1 | Adénopathies régionales périrectales |
| N2 | Adénopathies iliaques internes et/ou inguinales unilatérales |
| N3 | Adénopathies périrectales et inguinales et/ou iliaques internes bilatérales et/ou inguinales bilatérales |
| M – Métastase | |
| Mx | Atteinte métastatique à distance non évaluable |
| M0 | Pas de métastase à distance |
| M1 | Métastase(s) à distance |

Pour ce qui est des petites lésions, il est important de réaliser une évaluation précise de l'ensemble de la muqueuse du canal anal à la recherche d'autres lésions associées, à risque : maladie de Bowen, condylomes plans, lésions dysplasiques. Des biopsies ciblées doivent être réalisées sur toute anomalie de la muqueuse. La réalisation d'une « cartographie » est probablement utile pour identifier des lésions dysplasiques sans traduction macroscopique. Elle consiste à réaliser des biopsies systématiques sur chaque cadran horaire chez un patient en position gynécologique et en utilisant un flacon pour chaque prélèvement.

La continence anale doit être évaluée et les facteurs de risque d'incontinence vont aider à la décision thérapeutique.

Enfin, la **coloscopie** est impérative pour vérifier l'absence de lésions néoplasiques colorectales (adénomes ou cancer) associées lorsque le patient signale des rectorragies, très souvent symptomatiques du cancer anal. Il faut cependant noter que la fréquence de ces lésions n'est pas majorée chez ces patients par rapport à la population générale.

■ Traitement

Le carcinome épidermoïde associé à une atteinte sphinctérienne relève de la radiothérapie ou de la radiochimiothérapie concomitante. Mais qu'en est-il de ces lésions muqueuses ou sous-muqueuses ?

La chirurgie d'exérèse

La littérature répond mal à la question et si l'on s'en tient au thésaurus, la réponse est « radiothérapie mais la chirurgie reste une option ». Le point de vue du proctologue est pondéré par :

- les séquelles post-radiques, parfois sévères, qu'il faut discuter chez des patients jeunes dont la vie sociale pourrait être dévastée par une incontinence fécale. Les progrès de la radiothérapie sont éloquentes mais les sténoses et l'incontinence restent fréquentes ;
- le carcinome épidermoïde qui est une maladie de la muqueuse épidermoïde du canal anal dans toute sa circonférence. Il est donc impératif de prévoir une surveillance, et les biopsies ne seront pas envisageables après radiothérapie. Après radiothérapie, la surveillance ne pourra être que clinique et radiologique avec, parfois, des difficultés à différencier des lésions post-radiques et les lésions de carcinome débutant. Ortholan *et al.* [7] ont suivi 69 patients souffrant de carcinome de type Tis ou T1 traités par radiothérapie ou résection chirurgicale. Sur les 7 patients qui ont récidivé, la récidive intervient après 50 mois en moyenne et 4 fois sur 7 en dehors du site lésionnel initial. C'est dire l'importance d'une surveillance à long terme, non seulement du lit de la tumeur, mais aussi de tout le canal anal ; et l'anuscopie, dans cette situation, doit être réalisée à chaque contrôle ;
- la nécessité d'un traitement carcinologiquement optimal : possibilité d'une résection avec des marges suffisantes tout en laissant une plaie dont la cicatrisation progressive ne laissera pas de séquelle proctologique. Une résection trop large peut engendrer une sténose anale et des retards de cicatrisation.

De notre point de vue, la chirurgie pour ces tumeurs est une option qui doit être envisagée en RCP. L'avantage est d'obtenir une histologie complète de la pièce tumorale afin de différencier le carcinome *in situ* d'un carcinome invasif ; de ne pas léser le sphincter pour ces lésions superficielles ; et de préserver l'intégrité de la muqueuse du reste du canal anal, c'est-à-dire de ne pas altérer la souplesse ni la sensibilité anale qui sont à l'origine de la discrimination entre les selles et les gaz. Le reste du canal anal devra faire l'objet d'une surveillance rapprochée avec des biopsies ciblées si nécessaire. Cette surveillance est d'autant plus importante qu'il existe une maladie plus globale du canal anal secondaire à l'infection par le *papilloma virus* : maladie de Bowen (néoplasie intraépithéliale), condylomes en dysplasie AIN 3...

Il reste pour ce type de traitement que l'on ne peut pas répondre sur le risque de récurrence locale, sur le site de la tumeur après résection chirurgicale, comparée à la radiothérapie. Nous n'avons pas de données sur la radiothérapie de rattrapage quand les berges sont envahies. Faut-il faire une radiothérapie *a minima*, 45 grays ou un traitement complet ? A-t-on la même efficacité ?

La radiothérapie pour les petites tumeurs épidermoïdes T1

La dose de RT recommandée actuellement est de 60 Gy, 45 Gy pour la tumeur, les aires de drainage pelviennes et inguinales, puis un complément de 15 Gy sur la tumeur, délivré par RT externe ou curiethérapie.

Les petites tumeurs peuvent être traitées efficacement par radiothérapie exclusive. L'étude française de Ortholan *et al.* [7] multicentrique a inclus 69 patients atteints d'un carcinome épidermoïde du canal anal de stade T1 ou Tis. Soixante-six (66) patients ont été traités par RT exclusive (externe ou curiethérapie) et, avec un recul de 66 mois, les résultats en termes de survie globale à 5 ans, survie sans colostomie et de survie sans maladie étaient excellents (94 %, 85 % et 89 % respectivement). Une autre étude française a analysé les résultats de 305 patients traités par RT exclusive (45 Gy puis 4 à 6 semaines après un complément de 20 Gy) en fonction du stade tumoral ; là encore, les taux de contrôle local étaient excellents, en particulier pour les tumeurs de taille inférieure à 2 cm (100 % avec un suivi de 103 mois) [8]. Mais ces résultats sont aussi à confronter aux séquelles fonctionnelles de la radiothérapie non décrites dans ces études [9]. Pourtant, la radiochimiothérapie concomitante est potentiellement délétère, imposant parfois des interruptions de traitement et, par conséquent, un temps total de traitement allongé. Plusieurs auteurs ont mis en évidence l'impact négatif potentiel de ces arrêts de traitement sur le contrôle local [10,11]. Cette toxicité est liée à l'irradiation d'organes sains périphériques, tels que l'intestin grêle, le sigmoïde, le rectum, la vessie ou encore le périnée. Les premières études utilisant la radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité ont mis en évidence une réduction des toxicités aiguës digestives, urinaires et cutanées, évitant ainsi les interruptions de traitement [12-15].

■ Effets secondaires et séquelles de la radiothérapie

Pendant la radiothérapie

Les principales toxicités aiguës correspondent à des rectorragies, des douleurs rectales, une diarrhée, un ténesme, des troubles mictionnels à type de pollakiurie et des lésions de radio-épithélite. Le traitement est symptomatique et basé sur les topiques cicatrisants. Le plus souvent, ils disparaissent dans les 3 mois suivant la fin de la radiothérapie mais il peut persister des séquelles dans 3 à 20 % des cas qui peuvent ne se manifester que tardivement (parfois plusieurs années après le traitement).

Les effets retardés

- Fibrose ou sclérose sous-cutanée, parfois accompagnée de télangiectasies, et épilation définitive si la dose dépasse 50 Gy. La conséquence en est la sténose anale ou vaginale très difficile à soulager. Les dilatations anales sont dangereuses pour le sphincter interne qui peut être dilacéré par un tel geste ; d'autant qu'il est, lui-même, fragilisé par la radiothérapie. Le traitement dépend des symptômes : le syndrome fissuraire secondaire à la sténose est traité par les cicatrisants ; la dyschésie secondaire sera traitée par le ramollissement des selles et les suppositoires ou lavements évacuateurs.

Cette fibrose peut aussi toucher le vagin, source alors de dyspareunies ou la vessie voire l'urètre source de cystite et dysurie.

- Les fistules anales post-radiques doivent être drainées, mais la mise à plat chirurgicale expose à un risque important d'incontinence. On lui préférera les colles biologiques ou le maintien des drainages s'ils sont bien supportés. Le risque d'incontinence anale augmente si la tumeur traitée envahit le sphincter anal d'emblée.
- L'incontinence anale est le risque majeur de la radiothérapie. Elle est liée à l'atteinte de la marge anale et de ses terminaisons nerveuses qui permettent la discrimination entre gaz et selles, et à l'atteinte du sphincter interne qui apporte la pression de clôture du canal anal. Les lésions du sphincter interne sont sources d'incontinence passive (suintements, fuites non ressenties). Au-delà, le sphincter externe peut parfois être touché et c'est alors une source d'incontinence anale active : impériosités, délai de retenue trop court. Cette incontinence est majorée par une atteinte préexistante du sphincter externe (séquelles post-obstétricale, neuropathie de dénerivation chez les patients âgés). Les impériosités peuvent également être dues à une microrectie responsable d'une perte de la fonction de réservoir du rectum.

■ La surveillance post-thérapeutique

La surveillance est clinique, avec toucher rectal, palpation des aires ganglionnaires inguinales et sus-claviculaires, tous les 3 mois les deux premières années, puis tous les 6 mois jusqu'à 5 ans. Ensuite,

cette surveillance est annuelle. L'anuscopie haute résolution est un examen qui permettrait d'orienter les biopsies de surveillance, mais elle n'est pas pratiquée dans toutes les équipes et sa performance pour détecter les lésions dysplasiques reste à évaluer.

Une radiographie de thorax et une échographie hépatique annuelles sont réalisées (recommandation grade B).

L'échoendoscopie/ou IRM et le scanner thoraco-abdominopelvien sont réalisés en cas de doute clinique. Ils ne sont pas recommandés en routine. En pratique clinique, compte tenu de la facilité d'accès à ces examens et de leur caractère faiblement invasif, ils sont régulièrement prescrits à titre systématique au moins chaque année et remplacent donc la radiographie du thorax et l'échographie hépatique.

Il est important de retenir que les biopsies de sécurité sont à proscrire en cas de radiothérapie compte tenu du risque important de nécrose locale dans la zone traitée, qui imposerait une sanction chirurgicale radicale. Les biopsies peuvent, en revanche, être réalisées et doivent l'être au moindre doute en cas d'antécédent de traitement chirurgical exclusif. Il faut informer le patient que, contrairement à d'autres cancers, le cancer épidermoïde du canal anal récidive le plus souvent longtemps après le traitement, pas toujours sur le site tumoral initial car il s'agit d'une maladie de l'ensemble de la muqueuse infectée par le *Papilloma virus*.

■ Association radiothérapie et chirurgie

La chirurgie n'empêche pas une radiothérapie secondaire. Elle est même proposée si les berges d'exérèse ne sont pas *in sano*. Chaque patient est présenté en RCP afin d'envisager un traitement complémentaire. La situation est assez fréquente finalement. Si l'on reprend l'histoire de notre patient qui consulte pour une lésion indurée du canal anal, suspecte : le proctologue propose une exérèse et fait ainsi le diagnostic de carcinome épidermoïde. Si la pièce est complète, avec un étalement sur un support orienté (haut du canal anal et bas du canal anal), l'anatomopathologiste va pouvoir répondre sur le caractère invasif ou non de la lésion. La classification Tis ou T1 sera donc établie de manière certaine. Les Tis ne font pas l'objet de radiothérapie mais ensuite d'une simple surveillance telle que définie plus haut.

■ Conclusion

La radiothérapie externe est donc le traitement standard des cancers épidermoïdes du canal anal, en association à la chimiothérapie concomitante pour les lésions localement évoluées. Cependant, les cancers de petite taille et superficiels pourraient éventuellement relever, de notre point de vue, d'une chirurgie première (au même titre que les lésions non invasives ou néoplasies intraépithéliales du canal anal et que certaines tumeurs de la marge anale de petite taille), sous réserve que l'exérèse complète soit possible et compatible avec une cicatrisation de qualité. L'intérêt est alors la préservation de la fonction sphinctérienne, la possibilité d'une surveillance régulière par biopsies et la réduction

du risque d'incontinence fécale, voire de sténose post-radique. Si cette option est retenue, l'indication d'une radiothérapie complémentaire doit être systématiquement discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire en prenant en compte l'examen des berges d'exérèse et le degré d'infiltration tumorale dans la paroi qui permet de prédire le risque de métastases ganglionnaires. C'est dire l'intérêt d'une évaluation histologique précise du spécimen d'exérèse qui doit être fixé sur un support approprié et orienté. De nouvelles lésions peuvent survenir, parfois longtemps après le traitement de la lésion initiale et en dehors du lit de la première tumeur. Ceci est à mettre sur le compte d'une atteinte généralement diffuse de la muqueuse du canal anal en rapport avec l'infection par des HPV oncogènes et justifie la mise en place d'une surveillance proctologique attentive et à très long terme. La possibilité de réaliser des biopsies au moindre doute, au cours de ce suivi après un traitement chirurgical exclusif, est un avantage évident. Dans tous les cas, l'option chirurgicale première pour le traitement des petites lésions infiltrantes du canal anal n'est envisageable qu'en cas de bonne collaboration entre radiothérapeutes et proctologues et d'adhésion du patient au programme de suivi post-thérapeutique. Il serait souhaitable qu'elle soit évaluée de manière rigoureuse au moyen d'études de cohorte ou d'essais randomisés. Il est également souhaitable que les essais de radio(chimio)thérapie comportent une évaluation systématique et précise de la toxicité aiguë mais également tardive et de son retentissement sur la qualité de vie des patients, évaluation qui fait très généralement défaut dans les essais actuellement disponibles.

■ Références

1. Ryan DP, Compton CC, Mayer RJ. Carcinoma of the anal canal. *N Engl J Med* 2000;342:792-800.
2. Johnson LG, Madeleine MM, Newcomer LM, et al. Anal cancer incidence and survival: the surveillance, epidemiology, and end results experience, 1973-2000. *Cancer* 2004;101:281-8.
3. Koh DM, Dzik-Jurasz A, O'Neill B, et al. Pelvic phased-array MR imaging of anal carcinoma before and after chemoradiation. *Br J Radiol* 2008;81:91-8.
4. Nguyen BT, Joon DL, Khoo V, et al. Assessing the impact of FDG-PET in the management of anal cancer. *Radiother Oncol* 2008;87:376-82.
5. Schwarz JK, Siegel BA, Dehdashti F, et al. Tumor response and survival predicted by post-therapy FDG-PET/CT in anal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71:180-6.
6. Fontana X, Lagrange JL, François E, et al. Assessment of squamous cell carcinoma antigen (SCC) as a marker of epidermoid carcinoma of the anal canal. *Dis Colon Rectum* 1991;34:126-31.
7. Ortholan C, Ramaioli A, Peiffert D, et al. Anal canal carcinoma: early-stage tumors ≤ 10 mm (T1 or Tis): therapeutic options and original pattern of local failure after radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62:479-85.
8. Deniaud-Alexandre E, Touboul E, Tirt E, et al. Results of definitive irradiation in a series of 305 epidermoid carcinomas of the anal canal. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56:1259-73.
9. Cummings BJ. Current management of anal canal cancer. *Semin Oncol* 2005;32:S123-8.
10. Allal AS, Mermillod B, Roth AD, et al. The impact of treatment factors on local control in T2-T3 anal carcinomas treated by radiotherapy with or without chemotherapy. *Cancer* 1997;79:2329-35.
11. Weber DC, Kurtz JM, Allal AS. The impact of gap duration on local control in anal canal carcinoma treated by split-course radiotherapy and concomitant chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:675-80.
12. Devisetty K, Mell LK, Salama JK, et al. A multi-institutional acute gastrointestinal toxicity analysis of anal cancer patients treated with concurrent intensity-modulated radiation therapy (IMRT) and chemotherapy. *Radiother Oncol* 2009;93:298-301.
13. Milano MT, Jani AB, Farrey KJ, et al. Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) in the treatment of anal cancer: toxicity and clinical outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:354-61.
14. Menkarios C, Azria D, Laliberte B, et al. Optimal organ-sparing intensity-modulated radiation therapy (IMRT) regimen for the treatment of locally advanced anal canal carcinoma: a comparison of conventional and IMRT plans. *Radiation oncology (London, England)* 2007;2:41.
15. Vieillot S, Azria D, Lemanski C, et al. Plan comparison of volumetric-modulated arc therapy (RapidArc) and conventional intensity-modulated radiation therapy (IMRT) in anal canal cancer. *Radiation oncology (London, England)* 2010;5:92.